

- For more records, click the Records link at page end.
- To change the format of selected records, select format and click **Display Selected**.
- To print/save clean copies of selected records from browser click **Print/Save Selected**.
- To have records sent as hardcopy or via email, click **Send Results**.

<input checked="" type="checkbox"/> <b>Select All</b>			<b>Format</b>	
<input checked="" type="checkbox"/> <b>Clear Selections</b>	<b>Print/Save Selected</b>	<b>Send Results</b>	<b>Display Selected</b>	<b>Full</b>

1. ☒ 20/19/1

003824173

WPI Acc No: 1983-820420/198346

XRAM Acc No: C83-112608

**Prepn. of coherent porous collagen sheet materials - by  
freeze drying collagen suspensions in aq. weak organic acids**

Patent Assignee: SETON CO (SETO-N)

Inventor: CIOCA G

Number of Countries: 005 Number of Patents: 007

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
US 4412947	A	19831101				198346 B
DE 3315678	A	19831201				198349
FR 2527621	A	19831202	FR 838604	A	19830525	198402
JP 58212447	A	19831210	JP 8291617	A	19820526	198404
AT 8301853	A	19910615				199130
JP 91050550	B	19910802	JP 8391617	A	19830526	199135
DE 3315678	C	19920617	DE 3315678	A	19830429	199225

Priority Applications (No Type Date): US 82382133 A 19820526; US 7974738 A 19790912; US 80184536 A 19800905; US 80190372 A 19800924

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
US 4412947	A		4		
DE 3315678	C		4	A61L-015/32	

Abstract (Basic): US 4412947 A

Coherent, porous collagen (I) sheet material is prepd. as follows:

(a) natural insol. particulate (I) is prepd. in pure form; (b) (I) is suspended in a weak aq. organic acid (II) soln. in particulate form, and (c) the suspension is freeze-dried to form the (I) sheet. This is a c.i.p. of US4374121.

The (I) sheet material is useful as a wound dressing, burn dressing or haemostatic sheet, etc. The material does not adhere to wound lining tissue, and is compatible with antibiotics, etc.

0/0

Title Terms: PREPARATION; COHERE; POROUS; COLLAGEN; SHEET; MATERIAL; FREEZE ; DRY; COLLAGEN; SUSPENSION; AQUEOUS; WEAK; ORGANIC; ACID

Derwent Class: A96; D22; P34; Q76

International Patent Class (Main): A61L-015/32

International Patent Class (Additional): A61K-009/70; A61K-037/12;

A61L-015/01; C07G-007/00; C08H-001/06; C08J-005/02; C08J-009/28;

C08L-089/04; C09H-001/04; C09H-009/02; C14C-001/08; F26B-005/06

File Segment: CPI; EngPI

Manual Codes (CPI/A-N): D09-C06

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

✓ Select All	Print/Save Selected	Send Results	Display Selected	Format
✗ Clear Selections				Full

© 2001 The Dialog Corporation plc

**THIS PAGE BLANK (USP 10)**

19 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

12 Offenlegungsschrift  
11 DE 33 15 678 A 1

21 Aktenzeichen: P 33 15 678.6  
22 Anmeldetag: 29. 4. 83  
43 Offenlegungstag: 1. 12. 83

51 Int. Cl. 3:  
A 61 K 9/70  
A 61 K 37/12  
A 61 L 15/01  
A 61 L 15/03  
C 09 H 3/02  
C 09 H 9/02

DE 33 15 678 A 1

30 Unionspriorität: 32 33 31  
26.05.82 US 382133

71 Anmelder:  
Seton Co., 07104 Newark, N.J., US

74 Vertreter:  
Splanemann, R., Dipl.-Ing.; Reitzner, B., Dipl.-Chem.  
Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 8000 München

72 Erfinder:  
Cioca, Gheorghe, 19320 Coatesville, Pa., US

Hochdruckeigentum

54 Kohärentes, poröses Kollagenfolienmaterial und Verfahren zu seiner Herstellung

Verfahren zur Herstellung eines kohärenten porösen Kollagenfolienmaterials, bei dem man natürliches, unlösliches, teilchenförmiges Kollagen in praktisch reiner Form herstellt und das teilchenförmige Kollagen in einer wäßrigen Lösung einer schwachen organischen Säure suspendiert, während man das Kollagen in Teilchenform hält. Die Suspension wird gefriergetrocknet, wobei man ein kohärentes, poröses, natives Kollagenfolienmaterial erhält, das als Wundverband, Brandwundenverband, hamostatische Folie od.dgl. verwendet werden kann.  
(33 15 678)

DE 33 15 678 A 1

SETON COMPANY  
849 Broadway

Newark, New Jersey 07104

U S A

8000 MÜNCHEN 2 29. April 1983

Teil 13

Telefon (089) 22 62 07 / 22 62 09

Telegramme Inventius München

Telex 528418 -inus d

Unsere Akte: 4541-I-12.169

Ihr Zeichen:

## Patentanmeldung

Kohärentes, poröses Kollagenfolienmaterial  
und Verfahren zu seiner Herstellung

## P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Verfahren zur Herstellung eines kohärenten, porösen Kollagenfolienmaterials, dadurch g e k e n n - z e i c h n e t , daß man natürliches, unlösliches, teilchenförmiges Kollagen in praktisch reiner Form herstellt, das teilchenförmige Kollagen in einer wäßrigen Lösung einer schwachen organischen Säure suspendiert, während man das Kollagen in Form von Teilchen hält, und die Suspension gefriertrocknet unter Bildung eines kohärenten, porösen, nativen Kollagenfolienmaterials.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man natürliches, unlösliches, teilchenförmiges Kollagen mit einer Teilchengröße von weniger als

- 1 etwa 1 mm verwendet.
3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet,  
daß man natürliches, unlösliches, teilchenförmiges  
5 Kollagen mit einer Teilchengröße von weniger als  
etwa 0,5 mm verwendet.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch  
gekennzeichnet, daß man als schwache organische  
10 Säure Essigsäure, Citronensäure, Milchsäure, Ascor-  
binsäure und/oder Weinsäure verwendet.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch  
gekennzeichnet, daß man eine Suspension verwendet,  
15 die bis zu etwa 5 Gew.-% teilchenförmiges Kollagen  
enthält.
6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet,  
daß man eine Suspension verwendet, die bis zu etwa  
20 3 Gew.-% teilchenförmiges Kollagen enthält.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch  
gekennzeichnet, daß man eine wäßrige Säurelösung  
verwendet, die bis zu 1 Gew.-% Säure enthält.
- 25 8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch  
gekennzeichnet, daß man das Gefriertrocknen durch-  
führt, indem man die Lösung einfriert durch Tem-  
peraturerniedrigung mit einer Geschwindigkeit von  
30 18 bis 24°C/Stunde und die Lösung mindestens 12  
Stunden lang bei  $1,33 \times 10^{-1}$  bis  $1,33 \times 10^{-3}$  Pa  
( $10^{-3}$  bis  $10^{-5}$  Torr) vakuumtrocknet.
9. Kohärentes, poröses, natives Kollagenfolienmaterial,  
35 dadurch gekennzeichnet, daß es nach dem Verfahren  
nach einem der Ansprüche 1 bis 8 hergestellt ist.
-

1

B e s c h r e i b u n g

5 Die vorliegende Erfindung betrifft eine Weiterbildung  
der in der US-PS 4 279 812 beschriebenen Erfindung.  
Sie bezieht sich auf Kollagen, insbesondere einen aus  
natürlichem, unlöslichem Kollagen hergestellten Kolla-  
genschwamm.

10

Unter dem hier verwendeten Ausdruck "natürliches, unlös-  
liches Kollagen" ist Kollagen zu verstehen, das in einer  
wäßrigen alkalischen Lösung oder in einer anorganischen  
Salzlösung nicht ohne chemische Modifizierung gelöst  
15 werden kann, und dazu gehören Felle bzw. Häute, Spalt-  
leder (splits) und andere Säugetier- oder Reptilien-  
felle bzw. -häute. Unter dem Ausdruck "natürliches, unlös-  
liches Kollagen" ist insbesondere das Corium (die Leder-  
haut) zu verstehen, bei dem es sich um die Zwischen-  
20 schicht einer Rinderhaut zwischen der Narben- bzw. Haar-  
seite und der Fleischseite handelt.

Bei jungen Tieren liegt eine geringe intermolekulare und  
interfibrillare Vernetzung vor, so daß das Kollagen bis  
25 zu einem gewissen Grade löslich ist. Während des Alte-  
rungsprozesses tritt jedoch eine intermolekulare und  
interfibrillare Vernetzung auf, wodurch das Kollagen  
unlöslich wird.

30 Die Verwendung von Kollagen in praktisch reiner Form ist  
bereits für viele Verwendungszwecke vorgeschlagen worden,  
beispielsweise für Brandwundenverbände, wie in den US-PS  
3 939 831 und 3 514 518 beschrieben, und ähnliche medizi-  
nische Anwendungen, wie in den US-PS 3 157 524 und  
35 3 628 974 beschrieben.

Die US-PS 3 637 642 ist ein Beispiel für ein Verfahren  
zum Auflösen von unlöslichem Kollagen und Regenerieren der



- 1 Faser. Es sind auch bereits weitere Verfahren zur Solubilisierung und Regenerierung von Kollagen unter Verwendung von Enzymen zur Spaltung der intra- und interfibrillaren Bindungen, wie beispielsweise in der US-PS 3 034 852
- 5 beschrieben, sowie Verfahren zur Umwandlung von Kollagenfasermassen in ein folienartiges Material, wie beispielsweise in den US-PS 2 934 447 und 2 934 446 beschrieben, vorgeschlagen worden.
- 10 Nach den US-PS 3 939 831 und 3 742 955 können medizinische Verbände bzw. Verbandsmaterialien aus Kollagen mit darin dispergierten Antibiotika und dgl. hergestellt werden, welche die Abheilung von verbrannter Haut unterstützen.
- 15 Außerdem ist in der US-PS 3 742 955 faserförmiges Kollagen vorgeschlagen worden, das hämostatische und wundverschließende Eigenschaften hat. Das Kollagen liegt in Form eines flockigen Faserprodukts vor, das unter Anwendung mechanischer Methoden in nicht-gewebte Gewebe
- 20 oder Matten (vliese) umgewandelt werden kann.
- 25 Die vorliegende Erfindung betrifft nun einen Kollagenschwamm, der seine Integrität durch chemische Bindung des teilchenförmigen nativen Kollagens erhält. Der erfindungsgemäße Kollagenschwamm weist wundheilende Eigenschaften und hämostatische Eigenschaften auf.
- 30 Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung eines kohärenten, porösen Kollagenfolienmaterials, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man ein natürliches, unlösliches, teilchenförmiges Kollagen in praktisch reiner Form herstellt und das teilchenförmige Kollagen in der wäßrigen Lösung einer schwachen organischen Säure suspendiert, während man das Kollagen in teilchenförmiger
- 35 Form hält. Dann wird die Suspension gefriergetrocknet unter Bildung eines kohärenten, porösen, nativen Kollagenfolienmaterials, das als Wundverband, Brandwunden-

1 verband, hämostatische Folie oder dgl. verwendbar ist.

Das erfindungsgemäß verwendete, natürliche, unlösliche,  
teilchenförmige Kollagen stammt vorzugsweise aus einer  
5 Rinderhaut, die durch Kälken enthaart, zur Herstellung  
von praktisch reinen, nativen, unlöslichen Kollagen-  
fasern entfettet und bis auf eine Teilchengröße von  
weniger als 1 mm, vorzugsweise weniger als 0,5 mm, granu-  
liert worden ist. Die Entfettung und Granulierung kann  
10 mit Materialien, Vorrichtungen und unter Anwendung von  
Verfahren erfolgen, wie sie dem Fachmanne auf diesem  
Gebiet an sich bekannt sind. Wichtig ist, daß das zur  
Herstellung des erfindungsgemäßen Schwammes verwendete  
fertige, teilchenförmige, native Kollagen seine Vernet-  
15 zungen, d.h. seine Unlöslichkeit im Wasser, wäßriger  
Säure, wäßriger Base oder Salz behält, dabei jedoch  
praktisch rein bleibt, um so die nicht-antigenen und  
nicht-allergischen Eigenschaften des nativen Kollagens  
aufrechtzuerhalten.

20 Nach der Gewinnung des teilchenförmigen, nativen Kolla-  
gens in praktisch reiner Form wird das teilchenförmige  
Kollagen in der wäßrigen Lösung einer schwachen organi-  
schen Säure dispergiert. Die wäßrige Lösung der organi-  
25 schen Säure enthält bis zu etwa 5 Gew.-% Kollagen, vor-  
zugsweise bis zu 3 Gew.-% Kollagen in Form von Teilchen.  
Die zur Herstellung der wäßrigen Säurelösung geeigneten  
Säuren sind die schwachen organischen Säuren, wie Essig-  
säure, Citronensäure, Milchsäure, Ascorbinsäure, Wein-  
30 säure und dgl. Vorzugsweise wird der pH-Wert der wäß-  
rigen Säurelösung auf einen Wert unterhalb 4 eingestellt,  
um eine gute Dispersion des teilchenförmigen Kollagens  
zu erzielen, und bei Verwendung von Ascorbinsäure ist  
eine 1 %ige Lösung ausreichend, während bei Verwendung  
35 von Essigsäure oder Weinsäure eine 0,5 %ige Säurelö-  
sung erforderlich ist. Vorzugsweise sollte der pH-Wert  
der wäßrigen Lösung etwa 3 bis etwa 4 betragen.

- 1 Nach der Herstellung der Lösung wird die Lösung mit  
einer Temperaturerniedrigungsrate von etwa 18 bis  
etwa 24°C/Stunde eingefroren, so daß die gebildeten  
Eiskristalle extrem klein sind und die Vernetzungen  
5 oder Kollagenketten nicht spalten, so daß die Nativi-  
tät und natürlichen unlöslichen Eigenschaften des teil-  
chenförmigen Kollagens aufrechterhalten werden. Um die  
gewünschte Einfriereschwindigkeit zu erzielen, wird  
die Kollagendispersion bei -60 bis -70°C in einen Ge-  
10 frierschrank gegeben.

- Die bei einer Anfangstemperatur von -60 bis -70°C einge-  
frorene Dispersion wird dann in einen Gefriertrockner  
überführt und bei  $1,33 \times 10^{-1}$  bis  $1,33 \times 10^{-3}$  Pa  
15 ( $10^{-3}$  bis  $10^{-5}$  Torr) vakuumsublimiert. Die Gefrier-  
trocknung dauert etwa 12 bis etwa 24 Stunden bei einer  
Endtemperatur von etwa 30°C.

- Obgleich die Zerstörung der chemischen Bindungen im  
20 Kollagen durch Einfrieren verhindert wird, tritt eine  
gewisse minimale kryogene Zerstörung auf. Diese kryogene  
Zerstörung sorgt für Stellen auf dem Kollagenprodukt  
für reaktive und assoziative Zentren, die während des  
Gefriertrocknungsprozesses dieses reaktionsfähig machen,  
25 so daß sich die einzelnen Kollagenfasern miteinander  
verbinden unter Bildung der erfindungsgemäßen kohärenten  
(zusammenhängenden) Folie.

- Obgleich reaktive Zentren gebildet werden, behält das  
30 Kollagen seine ursprünglichen Eigenschaften, wobei in  
der Regel die Dreifachhelixkonfiguration der Fibrillen  
beibehalten wird und die Fibrillen ihre Ausrichtung mit  
einer axialen Periodizität von etwa 640 Å beibehalten.

- 35 Der erfindungsgemäß hergestellte Kollagenschwamm gewinnt  
seine Integrität in dem spezifischen Gefriertrocknungs-  
verfahren unter Aufrechterhaltung seiner Nativität  
(seines natürlichen Charakters).

- 1 In der Regel hat der erfindungsgemäß hergestellte Kollagenschwamm eine Rohdichte von 0,005 bis 0,0065 g/cm<sup>3</sup> und vorzugsweise eine Dicke von 5 bis 7 mm.
  - 5 Es ist klar, daß die Reinheit und Nativität (der natürliche Charakter) des zur Herstellung der Dispersion verwendeten teilchenförmigen Kollagens während des gesamten Verfahrens aufrechterhalten werden müssen.
  - 10 Der erfindungsgemäß hergestellte Kollagenschwamm weist wesentliche Vorteile auf, wenn er für medizinische Anwendungszwecke eingesetzt wird.
- Der erfindungsgemäße Kollagenschwamm trocknet die Wunde
- 15 aus und koaguliert die Sekrete unter Aufrechterhaltung seiner Kapillarwirkung und hydrophilen Wirkung auch nach der Aufnahme von Plasma und Sekret. Der Kollagenschwamm verhält sich somit wie eine trockene, nicht-retentive Kruste, die den schnellen Flüssigkeitsablauf erlaubt, so daß die Wunde aufgrund seines Koagulationsvermögens trocken bleibt und er dennoch schmerzfrei für
  - 20 den Patienten leicht von der Wunde entfernt werden kann. Es wurde gefunden, daß der erfindungsgemäße Kollagenschwamm weder an dem Wundauskleidungsgewebe haftet noch
  - 25 das Gewebe durch den Kollagenschwamm negativ beeinflusst wird.
- Außerdem ist der Kollagenschwamm mit den meisten Arzneimitteln, wie Antibiotika und dgl., verträglich, so lange
- 30 die Poren nicht verstopft sind, und er ist in der Tat verwendbar in Kombination mit anderen Verbänden bzw. Verbandmaterialien. Außerdem schützt der Schwamm die Wunde gegen mechanische Verletzung.
- Wegen des hohen Reinheitsgrades des zur Herstellung
- 35 des Schwammes verwendeten nativen Kollagens und der Reinheit des resultierenden nativen Kollagenschwammes ist der Schwamm nicht-allergisch und nicht-antigen.

1 Außerdem bietet der erfindungsgemäße Kollagenschwamm  
eine Reihe von physikalischen Vorteilen, da er leicht  
gelagert und vom Behandlungspersonal leicht gehandhabt  
werden kann und auch vom Patienten leicht getragen  
5 werden kann, ohne daß das Unbehagen auftritt, das norma-  
lerweise mit großen Gazeverbänden verbunden ist.

Das erfindungsgemäße Verfahren und das erfindungsgemäße  
Produkt werden in den nachfolgenden Beispielen näher  
10 beschrieben.

#### Beispiel 1

90,8 kg (200 lbs) einer frischen, mit Kalk gespaltenen  
15 Rinderhaut wurden in einer 272,4 kg (600 lbs) Wasser  
von 20°C und 2,7 kg (6 lbs) 37 %ige Chlorwasserstoff-  
säure enthaltenden Holztrommel behandelt. Nach dem Ein-  
bringen der Spaltstücke, des Wassers und der Säure wur-  
de die Trommel 4 Stunden lang in Rotation versetzt. Die-  
20 se Anfangsstufe wurde durchgeführt, um restlichen Kalk  
von dem Kollagen zu entfernen. Nach der Kalkentfernung  
wurden die Spaltstücke 3 Stunden lang in der Holztrom-  
mel bei einem Flottenverhältnis von 300 % mit Wasser  
gewaschen und das Wasser wurde jede Stunde ausgetauscht.  
25 Die gewaschenen Spaltstücke wurden dann mit einem Ent-  
fettungsmittel behandelt, in diesem Beispiel mit einer  
3 %igen Lösung eines nicht-ionischen oberflächenaktiven  
Mittels, vertrieben unter dem Handelsnamen Triton X-114.  
Das Waschen der Spaltstücke wurde 5 Stunden lang bei  
30 Raumtemperatur in einer Holztrommel bei einem Flotten-  
verhältnis von 200 % durchgeführt. Die entfetteten  
Spaltstücke wurden 4 Stunden lang bei Raumtemperatur  
bei einem Flottenverhältnis von 300 % mit Wasser gewa-  
schen, wobei jede Stunde das Wasser gewechselt wurde.  
35 Die Spaltstücke wurden durch Verschränken in der ausge-  
breiteten Form getrocknet, so daß überschüssiges Fett  
entfernt wurde. Das Verschränken wurde 16 Stunden lang  
bei 60°C (140°F) durchgeführt. Nach dem Trocknen lag

1 das Kollagen in einer verhältnismäßig reinen Form vor  
 und es wurde bei einem Flottenverhältnis von 300 %  
 2 Stunden lang in ein organisches Lösungsmittel, in  
 diesem Beispiel Petroläther, eingetaucht. Die Spaltstücke  
 5 wurden getrocknet und zu 38,1 cm x 38,1 cm (15 inch x  
 15 inch) großen quadratischen Stücken zerschnitten. Die  
 Stücke wurden bis zu einer Teilchengröße von 0,032  
 bis 0,4 mm pulverisiert und das Pulver wurde mit Pe-  
 10 troläther extrahiert und erneut getrocknet, um rest-  
 liche Öle, Fette oder ähnliche lösliche Hautbestand-  
 teile zu entfernen. Das trockene, teilchenförmige,  
 native Kollagen wies die folgende chemische Analyse  
 auf:

15	Protein	90,7 %
	Salzkonzentration (als NaCl)	0,2 %
	Acidität (Milliäquivalente/g)	68,7
	Hydroxyprolin	10,36 %
	pH-Wert (1 %ige wäßrige Dispersion)	3,5

20 Die physikalisch-chemischen Eigenschaften des teilchen-  
 förmigen Kollagens waren folgende:

	B/ $\alpha$ -Kettenverhältnis des Kollagens	34/66
25	Molekulargewicht (Durchschnittswert)	140 000
	Temperaturbereich bis zur Denatu- rierung	31,7-59,2°C

### Beispiel 2

30 Das in Beispiel 1 hergestellte natürliche, unlösliche,  
 teilchenförmige Kollagen wurde in einer 0,5 gew.-%igen  
 wäßrigen Essigsäurelösung dispergiert. Die Dispersion  
 enthielt 3 Gew.-% des teilchenförmigen Kollagens des  
 Beispiels 1. Der pH-Wert der Dispersion des teilchen-  
 35 förmigen Kollagens betrug etwa 3,5.

Die Kollagendispersion wurde in eine 20 cm x 20 cm große

1 Schale mit einer Dicke von 10 mm eingeführt.

Die Kollagendispersion in der Schale wurde in einen Gefrierschrank bei etwa  $-65^{\circ}\text{C}$  gestellt und bei einer  
5 Temperaturerniedrigung mit einer Geschwindigkeit von 18 bis  $24^{\circ}\text{C}/\text{Stunde}$  eingefroren, bis sie eine Endtemperatur von  $-60$  bis  $-70^{\circ}\text{C}$  erreicht hatte. Die gefrorene Lösung in der Schale wurde in einen Gefriertrockner gestellt und 16 Stunden lang ein Vakuum von  $1,33 \times 10^{-1}$  bis  
10  $1,33 \times 10^{-3}$  Pa ( $10^{-3}$  bis  $10^{-5}$  Torr) angelegt. Die Kollagenlösung hatte eine Anfangstemperatur von  $-65^{\circ}\text{C}$  und nach 16-stündiger Vakuumsublimation eine Endtemperatur von  $30^{\circ}\text{C}$ .

15 Nach dem Erreichen der Endtemperatur von  $30^{\circ}\text{C}$  war der Kollagenschwamm eine kohärente (zusammenhängende) offenzellige Folie mit hämostatischen Eigenschaften, die Wundsekret durch die Dicke des Schwammes transportieren konnte unter Beibehaltung ihrer Kapillarwirkung und  
20 hydrophilen Wirkung. Der Kollagenschwamm gemäß diesem Beispiel 2 hatte eine Rohdichte von  $0,005 \text{ g/cm}^3$  und eine Dicke von 5 mm.

Die Erfindung wurde zwar vorstehend unter Bezugnahme auf  
25 spezifische bevorzugte Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Verfahren und Materialien beschrieben, es ist jedoch für den Fachmann selbstverständlich, daß sie darauf keineswegs beschränkt ist, sondern daß diese in vielfacher Hinsicht abgeändert und modifiziert werden  
30 können, ohne daß dadurch der Rahmen der vorliegenden Erfindung verlassen wird.

-- . --

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**